



**CLASSIFICAZIONE DI MEDICINALI PER USO UMANO AI SENSI DELL'ART. 12 COMMA 5 DEL
DECRETO-LEGGE 13 SETTEMBRE 2012 N. 158 CONVERTITO NELLA LEGGE 8 NOVEMBRE
2012 N. 189**

UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del D.L. 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia Italiana del Farmaco;

Vista la legge 24 dicembre 1993 n. 537 e successive modificazioni con particolare riferimento all'art. 8 comma 10 lettera c);

Visto il decreto del Ministro della Salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 27 settembre 2018, registrato, ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo 30 giugno 2011 n. 123, dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della Salute in data 4 ottobre 2018, al n. 1011, con cui il dott. Luca Li Bassi è stato nominato Direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro con decorrenza 17 ottobre 2018, data di effettiva assunzione delle funzioni;

Visto il decreto legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni dalla legge 8 novembre 2012 n.189, recante "Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute" ed, in particolare, l'art. 12, comma 5;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;

Visto il Regolamento (CE) No 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 Dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del Regolamento (CEE) No. 1768/92, della Direttiva 2001/20/CE e del Regolamento (CE) No. 726/2004;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 142 del 21 giugno 2001, concernente l'attuazione della Direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto il Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del Regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal Consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 140 del 17 giugno 2016;

Vista la determina direttoriale n. DG/203/2018 del 7 febbraio 2018 con la quale, ai sensi dell'art. 19, comma 5 del decreto legislativo n. 165/2001, è stato conferito l'incarico di Direzione dell'Ufficio Procedure Centralizzate alla Dott.ssa Giuseppa Pistritto ;

Vista la determina direttoriale n. 2037 del 19 dicembre 2018, con cui la Dott.ssa Giuseppa Pistritto, Dirigente dell'Ufficio Procedure Centralizzate, è stata delegata dal Direttore Generale Dott. Luca Li Bassi all'adozione dei provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata, ai sensi dell'art. 12, comma 5, del decreto legge n. 158 del 13 settembre 2012 convertito nella legge n. 189 dell' 8 novembre 2012;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 04 ottobre 2019 che riporta la sintesi delle Decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dai medicinali dal 1 luglio al 31 agosto 2019 e riporta l'insieme delle nuove confezioni autorizzate;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 21/10/2019 (protocollo MGR/117020/P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale TECENTRIQ (atezolizumab);

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio Procedure Centralizzate, dalla Commissione Tecnico Scientifico (CTS) di AIFA in data 14 - 16 ottobre 2019;

DETERMINA

La confezione del seguente medicinale per uso umano, di nuova autorizzazione, corredata di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- TECENTRIQ

descritta in dettaglio nell'Allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, è collocata in apposita sezione della classe di cui all'art. 12, comma 5 della legge 8 novembre 2012 n. 189, denominata Classe C (nn), dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.

Il titolare dell'AIC, prima dell'inizio della commercializzazione deve avere ottemperato, ove previsto, alle condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale e deve comunicare all'AIFA - Settore HTA ed economia del farmaco - il prezzo ex factory, il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

Per i medicinali di cui al comma 3 dell'articolo 12 del D.L n. 158/2012, convertito dalla Legge 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determinazione viene meno automaticamente in caso di mancata presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro il termine di trenta giorni dal sollecito inviato dall'AIFA ai sensi dell'articolo 12, comma 5-ter, del D.L. 158/2012, convertito dalla Legge 189/2012, con la conseguenza che il medicinale non potrà essere ulteriormente commercializzato.

La presente delibera entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione in Gazzetta Ufficiale.

Roma, 31/10/2019

Il Dirigente

(Dott.ssa Giuseppa Pistritto)



Inserimento, in accordo all'articolo 12, comma 5 della Legge 189/2012, in apposita sezione (denominata Classe C (nn)) dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità nelle more della presentazione da parte dell'azienda interessata di un'eventuale domanda di diversa classificazione. Le informazioni riportate costituiscono un estratto degli Allegati alle Decisioni della Commissione Europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci. Si rimanda quindi alla versione integrale di tali documenti.

Nuove confezioni

TECENTRIQ

Codice ATC - Principio Attivo: L01XC32 - Atezolizumab
Titolare: ROCHE REGISTRATION GMBH
Cod. Procedura EMEA/H/C/4143/X/17
GUUE 04/10/2019



Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Indicazioni terapeutiche

Tecentriq in monoterapia è indicato nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma uroteliale (CU) localmente avanzato o metastatico:

- dopo una precedente chemioterapia contenente platino o
- che sono considerati non eleggibili al cisplatino ed il cui tumore presenta un'espressione di PDL1 \geq 5% (vedere paragrafo 5.1).

Tecentriq in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico precedentemente sottoposti a chemioterapia. Prima di essere trattati con Tecentriq, i pazienti affetti da NSCLC con mutazioni di EGFR o ALK-positivo devono essere stati sottoposti anche a terapie a bersaglio molecolare (vedere paragrafo 5.1).

Tecentriq in combinazione con nab-paclitaxel è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario triplo negativo (triple-negative breast cancer, TNBC) non resecabile localmente avanzato o metastatico i cui tumori presentano un'espressione di PD-L1 \geq 1% e che non sono stati sottoposti a precedente chemioterapia per malattia metastatica.

Modo di somministrazione

Il trattamento con Tecentriq deve essere avviato e seguito da un medico esperto nel trattamento del cancro.

Test per PD-L1 per pazienti affetti da CU o TNBC

I pazienti affetti da CU e TNBC non trattato precedentemente devono essere selezionati per il trattamento sulla base dell'espressione tumorale di PD-L1 confermata da un test validato (vedere paragrafo 5.1).

Tecentriq è per uso endovenoso. Le infusioni non devono essere somministrate in bolo (push) endovenoso.

La dose iniziale di Tecentriq deve essere somministrata nell'arco di 60 minuti. Se la prima infusione è ben tollerata, tutte le infusioni successive possono essere somministrate nell'arco di 30 minuti.

Per le istruzioni sulla diluizione e la manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Confezioni autorizzate:

EU/1/17/1220/002 AIC: 045590027 /E In base 32:1CH9JC
840 MG - CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE - USO ENDOVENOSO - FLACONCINO
(VETRO) - 14 ML (60 MG/ML) - 1 FLACONCINO

Altre condizioni e requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve sottomettere il primo PSUR entro 6 mesi dall'autorizzazione.

Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima del lancio in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà concordare con l'Autorità Nazionale competente il contenuto ed il formato del programma educativo, compresi comunicazioni ai media, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il programma educativo ha l'intento di aumentare la consapevolezza e di fornire informazioni

relativamente ai segni e sintomi di alcuni importanti rischi identificati di atezolizumab, compresi polmonite, epatite, colite, ipotiroidismo, ipertiroidismo, insufficienza surrenalica, ipofisite, diabete mellito di tipo 1, neuropatie, meningoencefalite, pancreatite immuno-correlate e reazioni correlate all'infusione, e su come gestirle.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare in ciascuno Stato Membro in cui Tecentriq è commercializzato, che tutti gli operatori sanitari e i pazienti/assistenti che è previsto che prescrivano ed usino Tecentriq abbiano accesso a/abbiano a disposizione il seguente pacchetto educativo:

- Materiale educativo per i medici
- Scheda di allerta per il paziente

Il materiale educativo per il medico deve contenere:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- Guida per gli operatori sanitari
- **La Guida per gli operatori sanitari** deve contenere i seguenti elementi chiave:
 - Informazioni rilevanti (per es. gravità, severità, frequenza, tempo all'insorgenza, reversibilità se applicabile) dei seguenti problemi di sicurezza associati all'utilizzo di Tecentriq:
 - Epatite immuno-correlata
 - Polmonite immuno-correlata
 - Colite immuno-correlata
 - Pancreatite immuno-correlata
 - Endocrinopatie immuno-correlate (diabete mellito di tipo 1, ipotiroidismo, ipertiroidismo, insufficienza surrenalica ed ipofisite)
 - Neuropatie immuno-correlate (Sindrome di Guillain-Barré, Sindrome miastenica/miastenia grave)
 - Meningoencefalite immuno-correlata
 - Miocardite immuno-correlata
 - Nefrite immuno-correlata
 - Miosite immuno-correlata
 - Reazioni correlate all'infusione
 - Descrizione dei segni e sintomi delle reazioni avverse immuno-correlate.
 - Dettagli su come minimizzare i problemi di sicurezza tramite il monitoraggio e la gestione appropriati.
 - Promemoria relativo alla distribuzione della scheda di allerta per il paziente a tutti i pazienti che ricevono il trattamento con Tecentriq e relativo al fatto di informare i pazienti di mostrarla a qualsiasi operatore sanitario che potrebbe trattarli.
 - Promemoria relativo alla formazione dei pazienti/assistenti riguardo ai sintomi delle reazioni avverse immuno-correlate e alla necessità di segnalarli immediatamente al medico.

La scheda di allerta per il paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Breve introduzione su atezolizumab (indicazione e scopo di questo strumento)
- Informazione che atezolizumab può causare gravi eventi avversi durante il trattamento o dopo il trattamento, che necessitano di essere trattati subito
- Descrizione dei principali segni e sintomi dei seguenti problemi di sicurezza e promemoria dell'importanza di segnalarli ai medici immediatamente se i sintomi si manifestano, persistono o peggiorano.

- Epatite immuno-correlata
- Polmonite immuno-correlata
- Colite immuno-correlata
- Pancreatite immuno-correlata
- Endocrinopatie immuno-correlate (diabete mellito di tipo 1, ipotiroidismo, ipertiroidismo, insufficienza surrenalica ed ipofisite)
- Neuropatie immuno-correlate (Sindrome di Guillain-Barré, Sindrome miastenica/miastenia grave)
- Meningoencefalite immuno-correlata
- Miocardite immuno-correlata
- Nefrite immuno-correlata
- Miosite immuno-correlata
- Reazioni correlate all'infusione
- Messaggio di allerta per i pazienti sull'importanza di consultare i medici immediatamente in caso sviluppino qualsiasi dei segni e sintomi riportati e sull'importanza di non tentare di trattarli da soli.
- Promemoria di portare la Scheda di allerta per il paziente ogni volta e di mostrarla a tutti gli operatori sanitari che potrebbero trattarli.
- Nella Scheda deve inoltre essere suggerito di inserire i recapiti del medico e di includere un messaggio di avvertenza per gli operatori sanitari che trattano il paziente in qualsiasi momento, anche in condizioni di emergenza, riguardo al fatto che il paziente sta utilizzando Tecentriq
- **Obbligo di completare le misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Studi di efficacia post-autorizzativi (PAES): per meglio valutare l'efficacia di atezolizumab per il trattamento di pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve sottomettere i risultati finali della sopravvivenza globale (OS) dello studio IMvigor210.	Presentazione dei risultati dello studio: 31 dicembre 2020
Studi di efficacia post-autorizzativi (PAES): per meglio valutare l'efficacia di atezolizumab in monoterapia versus atezolizumab più carboplatino/gemcitabina versus placebo più cisplatino/gemcitabina in pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico non idonei al trattamento con cisplatino ed idonei, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve sottomettere il Clinical Study Report finale dello studio IMvigor130.	Presentazione dei risultati dello studio: 31 Luglio 2021

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)